

ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN



September 2005/Nr. 40

HTA

Health Technology Assessment

ITA

INSTITUT FÜR
TECHNIKFOLGEN-
ABSCHÄTZUNG

-Newsletter

Evaluation medizinischer Interventionen

MEDIZINISCHER FORTSCHRITT

Die Fakten zählen

Anlässlich der jüngst aufgeflamten Debatte, ob wir uns Spitzenmedizin noch leisten können, scheint es angemessen, den Fortschritt kritisch zu hinterfragen. Da die Disziplin HTA über die Bewertung von Fakten zu Schlussfolgerungen kommt, fasst dieser Newsletter Daten zur heiß diskutierten Targeted (= zielgerichteten) Therapie zusammen.

Fakten:

1. Monoklonale Antikörper sind sog. „Targeted drugs“, d. h. sie zielen darauf ab, Tumorzellen selektiv zu hemmen. Aber trotz ihres zielgerichteten Angriffs werden sie nur in Kombination mit Chemotherapie angewendet. Sie sind also additive Therapeutika, nicht substituierende.
2. Zusätzlich wurden sie in Zulassungsstudien nicht immer in Kombination mit dem golden Standard der herkömmlichen Chemotherapieregime, sondern mit ebenfalls neuen, wesentlich aggressiveren Regimen angewandt.
3. Erfahrungen über einen längeren Beobachtungszeitraum liegen bisher nur beschränkt vor. Bei metastasierten Karzinomen werden Lebensverlängerungen von 2-5 Monaten mit den bisher in diesen Indikationen zugelassenen Therapeutika Erbitux®, Avastin® bei Kolonkarzinomen und Herceptin® bei Mammakarzinom erzielt. In der öffentlichen Debatte bleibt auch ausgespart, dass die zielgerichtete Therapie nur für einen kleinen Teil der Tumorpatienten in Frage kommt.
4. Trotz der limitierten Erfahrungen wird der „off-label use“ (ohne Zu-

lassung und entsprechende Studien) bei weiteren häufigen Karzinomen (Avastin®: Lungenkrebs, HNO-Tumor, Brustkrebs; Erbitux®: Kopfhals, Pankreas, Lunge, Ösophagus) lanciert. Herceptin® wird derzeit intensiv für die adjuvante Therapie promotiert.

5. Auf die zum Teil gravierenden Nebenwirkungen wird kaum hingewiesen: Wundheilungsstörungen und Blutungen (Avastin®), Kardiotoxizität (Herceptin®) oder Immunsuppression und damit gesteigerte Infektanfälligkeit (Mabthera®). Bei der Abwägung von Kosten und Nutzen geht es daher keineswegs nur um ein ökonomisches Problem.

Hintergrund: Immer kleinere Studien von wenigen (firmenassoziierten) Autoren führen zu immer rascherer Zulassung. Es ist belegt, dass firmenfinanzierte (alle Zulassungsstudien) zu positiveren Ergebnissen kommen als unabhängig finanzierte klinische Studien. Zusätzlich ist hervorzuheben, dass in kontrollierten Studien nur ausgewählte Patienten unter Idealbedingungen in Bezug auf Therapie- und Diagnostik behandelt werden. Diese Patienten sind nicht immer mit den „normalen“ Patienten vergleichbar. Breites Zulassungsmarketing und die Forcierung des off-label Verbrauchs auf Basis von Phase II Studien oder die prämatüre Bekanntmachung von vorläufigen Phase III Ergebnissen aus noch nicht abgeschlossenen Studien fördern zunächst die Nachfrage bei den Patienten und machen dann Druck auf Leistungserbringer und -zahler. Kurze follow-up des Outcomes und keine Spätfolgenbeobachtung machen

Inhalt

Sondernummer:

Monoklonale Antikörper

Medizinischer Fortschritt

Die Fakten zählen1

Avastin®/Bevacizumab

Erstlinien-Therapie bei metastasiertem Darmkrebs.....2

Erbitux®/Cetuximab

Zweitlinien-Therapie bei metastasiertem Darmkrebs.....2

Herceptin®/Trastuzumab

Erstlinientherapie bei metastasiertem Brustkrebs.....3

Mabthera®/Rituximab

Therapie bei fortgeschrittenem Non-Hodgkin-Lymphom4

Vorausschau Oktober

- Immunglobuline gegen Infekte bei Neugeborenen
- Medikamentöse Behandlung bei Osteoporose
- Schlaganfall-Rehabilitation
- Managementmethoden: Behandlungsfehler und Nebenwirkungen

Termine

19.–21. Sept. 2005
25. Hochschulkurs GesÖk
„Gesundheitsreformen im
Spannungsfeld von Effizienz
und Gerechtigkeit“
Seefeld
Monika.Lanser@uibk.ac.at

29. Sept.–1. Okt. 2005
Jahrestagung
Ethik in der Medizin
„Wunscherfüllende Medizin“
Witten
[http://www.aem-online.de/
main.htm](http://www.aem-online.de/main.htm)

5.–8. Oktober 2005
8th European Health Forum
Partnerships for Health
Gastein
<http://www.ehfg.org/>

10.–12. Oktober 2005
7. Int. Symposium
Qualität im Gesundheitswesen
„Ansprüche, Widersprüche“
Wien
[http://www.wienkav.at/
symposium10](http://www.wienkav.at/symposium10)

3./4. November 2005
Dt. HTA-Symposium
„Biomedizin“
Köln
[http://www.dimdi.de/static/de/
hta/symposien/index.htm](http://www.dimdi.de/static/de/hta/symposien/index.htm)

10.–12. November 2005
13th Eur Public Health
Conference
„Promoting the Public's Health“
Graz
<http://www.eupha.org/>

18./19. November 2005
IQWiG Herbstsymposium
„Screening und
Patienteninformation“
Bonn
[http://www.iqwig.de/de/
aktuelles/herbst-symposium/
Herbstsymposium.html](http://www.iqwig.de/de/aktuelles/herbst-symposium/Herbstsymposium.html)

5.–7. Dezember 2005
3rd Guidelines Int Network
Conference
Lyon
<http://www.g-i-n.net/>

eine Beurteilung des Nutzen-Schaden Verhältnisses schwierig.

Angesichts der Kosten und der Unsicherheit, ist ein Surveillance System notwendig: Die Präparate sollten nur honoriert werden, wenn die Patienten in ein Register aufgenommen werden und die Ergebnisse, die Neben- und Wechselwirkungen mit den Studienergebnissen verglichen werden können.

Langzeitbeobachtung ist mehr denn je notwendig!

Avastin®/Bevacizumab

Erstlinien-Therapie bei metastasiertem Darmkrebs

Avastin® bindet an den Gefäßwachstumsfaktor VEGF (vascular endothelial growth factor), der die Bildung von Blutgefäßen im Tumor stimuliert. Avastin® ist ein Angiogenese-Hemmer, der eben diese Neubildung von Blutgefäßen und damit das Wachstum bei der Metastasen-Bildung von Tumoren hemmt. Avastin® ist seit Februar 2005 von der EMEA als Erstlinientherapie bei metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom zugelassen. Avastin® wird in Kombination mit den myelotoxischen FOLFOX oder Irinotecan Therapieregimen angewendet.

Es liegt derzeit eine doppelblinde Phase-III-Studie, an der 815 Patienten teilnahmen, vor. *Ergebnisse:* Die Kombination von Avastin® zu einem intravenösen Irinotecan/Bolus 5-Fluorouracil/Folinsäure-Therapieschema resultierte in einer statistisch signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Die mit Avastin® kombinierte Therapie führte zu einer mittleren Lebensverlängerung auf 20,3 (vs. 15,6) Monate, was einem +4,4 Monate/30 %igen Zuwachs entspricht und zu einem progressionsfreien Überleben von 10,6 (vs. 6,2) Monaten, was einem +4,7 Monate/70 %igen Zuwachs entspricht. 45 % (vs 35 %) sprechen auf die Therapie an. Die Kosten betragen 26.000.–/Patient. Dem Nutzen von Bevacizumab steht höhere Toxizität bei 10,3 % der behandelten Patienten gegenüber.

Avastin® ist also wirksam beim progressionsfreien Überleben und verlängert das Leben um 4,7 Monate bei gleich-

zeitig bedeutenden Nebenwirkungen. Auch bei herkömmlichen 5-FU-Chemotherapieregimen (= golden Standard) als Erstlinientherapie werden von medianen Überlebenszeiten von 20 Monaten (ohne Antikörper-Therapien) berichtet (Arzneitelegramm).

Das Behandlungsrisiko der Normalpopulation an Darmkrebs erkrankter Personen ist schwer abschätzbar. Schon in den sorgfältig selektionierten Studien wird das Risiko bezüglich Schlaganfall und Herzinfarkt verdoppelt, vor gastrointestinalen Perforationen, Blutungen und arteriellen Thromboembolien wird gewarnt. Das gilt auch für den diskutierten Einsatz etwa beim Lungenkarzinom.

Sind somit alle Patienten mit schwerwiegenden Gefäß- und Gerinnungsstörungen von einer Avastin®-Therapie ausgeschlossen? Damit reduziert sich aber die Anwendungsmöglichkeit beträchtlich, denn die Herz-Kreislauf-erkrankungen rangieren noch vor den Krebserkrankungen und Thrombosen sind bei Krebskranken häufig.

Avastin® wird derzeit nicht nur für fortgeschrittene Kolonkarzinom-Patienten, sondern für alle neu diagnostizierten Fälle (5.200 in Österreich) beworben!

EMEA 2005: Bevacizumab,
[http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/
EPAR/avastin/17199204de1.pdf](http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/17199204de1.pdf).

Arznei-Telegramm 2005: Angiogenesehemmstoff-Bevacizumab (Avastin) bei kolorektalem Karzinom, <http://www.arzneitelegramm.de>.

NHSC/GB 2004: Bevacizumab (Avastin) for first-line treatment of metastatic colorectal cancer – horizon scanning review,
[http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/
PDF_files/2004reports/Bevacizumab.pdf](http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2004reports/Bevacizumab.pdf).

Erbix®/Cetuximab

Zweitlinien-Therapie bei metastasiertem Darmkrebs

Erbix® ist ein monoklonaler Antikörper, der gezielt EGF (epidermaler Wachstumsfaktor)-Rezeptoren hemmen und das Wachstum und die Ausbreitung des Tumors, d. h. die Teilung der Tumorzellen, blockieren soll. Die Voraussetzung der EGFR-Expression wird allerdings derzeit auch in Frage gestellt. Erbix® ist seit Juni 2004 von der EMEA als Zweitlinientherapie in

Kombination mit dem Zytostatikum Irinotecan bei Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasiertem Kolonkarzinom zugelassen.

Es liegt derzeit 1 publizierte randomisierte klinische Studie mit 329 Patienten vor, in der Cetuximab plus Irinotecan als Kombinationstherapie mit Cetuximab Monotherapie verglichen wurde. Diese Studie wurde dafür kritisiert, dass ein Vergleich mit sich selbst (Cetuximab vs. Cetuximab) wenig Aussagekraft über Erbitux® hat, dagegen aber über die klinische Relevanz der Kombination mit Irinotecan. *Ergebnisse:* Die Kombinationstherapie ist der Monotherapie überlegen. Die Ansprechrate unter der Kombinationstherapie beträgt 22,9 % (vs. 10,8 %), die mittlere Tumor-Progressionszeit beträgt 4,5 (vs. 1,5) Monate, die Gesamtüberlebenszeit 8,6 (vs. 6,9) Monate. Die Nebenwirkungen waren – Irinotecan bedingt – im Chemotherapiearm häufiger. Die Überlebenszeit bei fortgeschrittenem Kolonkarzinom beträgt bereits mit herkömmlichen Therapieschemata 6-9 Monate. Die Kosten für Erbitux®/Patienten betragen etwa 50.000.– bis 60.000.– Euro.

Erbitux® ist wirksam bei der Verzögerung der Tumorprogression, verlängert aber – bisher nicht – die Überlebenszeit. Erbitux® wird derzeit – ohne entsprechende Studien – für weitere EGFR-exprimierende Tumore (Kopf-Hals, Pankreas, Lunge, Ösophagus etc.) off-label forciert!

London Cancer Drugs 2005: Cetuximab, <http://www.druginfozone.nhs.uk/Record%20Viewing/viewRecord.aspx?id=553474>.

EMA 2004: Cetuximab, <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/089404de1.pdf>.

HAYES Alert 2004: Erbitux approved by FDA to treat subset of patients with colorectal cancer.

NHSC/GB 2002: Cetuximab for head and neck and colorectal cancer – horizon scanning review, http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2002reports/Cetuximab.pdf.

Herceptin®/ Trastuzumab

Erstlinientherapie bei metastasiertem Brustkrebs

Herceptin® bindet an das transmembrane Protein und damit an den hu-

manen epidermalen Wachstumsfaktor 2 (HER 2) und hemmt die Vermehrung der Tumorzellen, die HER2 überexprimieren. Bei etwa einem Viertel der Frauen mit Brustkrebs produziert der Tumor den Wachstumsfaktor HER2. Bei den restlichen drei Viertel der Brustkrebspatientinnen besteht keine Indikation zur Herceptintherapie, weil sie das Target nicht exprimieren!

Ergebnisse aus den vorliegenden randomisierten Studien zeigen, dass Trastuzumab die progressionsfreie Zeit um 2,8 Monate (von 4,6 auf 7,4, +60 %) und die mediane Überlebenszeit um 4,8 Monate (von 20,3 auf 25,1, +24 %) verlängert. In Kombinationstherapie mit Paclitaxel oder Anthracycline beträgt die Ansprechrate 49 %. Die Kardiotoxizität, die zu kardialer Dysfunktion führen kann, ist bedeutsam: Alle Frauen, die mit Trastuzumab behandelt werden, müssen engmaschig kardiologisch überwacht werden. Eine exakte Vorselektion ist aufgrund des 9-fachen Risikos auf eine Herzmuskelschädigung wesentlich.

Herceptin® bei metastasiertem Brustkrebs ist bei Patientinnen, deren Tumor HER2 überexprimiert wirksam und verlängert das Leben um 4,8 Monate bei gleichzeitig bedeutenden Nebenwirkungen. Die Kosten betragen 36.400.–/Behandlung

Am ASCO 2005 wurden Daten präsentiert, die Herceptin® als Therapie im Brustkrebs-Frühstadium also als Adjuvante Kombinations-(Chemo-)therapie nach Operation im klinischen Versuch wirksam erscheinen lassen. Eine Zulassung wird für Anfang 2007 angestrebt. Ergebnisse der großen (3.200 HER2 Patientinnen) Firmenstudie HERA sind für Mitte 2006 zu erwarten. Die Daten weiterer Studien wurden zusammengefasst präsentiert, sodass es schwierig ist, die Ergebnisse im Einzelnen zu interpretieren. Einige kleinere klinische Studien und diese vorläufigen Ergebnisse werden derzeit intensiv vermarktet. Daten über Langzeit-Überleben oder verbesserte Heilungsraten liegen nicht vor. Ein Follow-up ist auch wegen der Erfassung kardialer Spätfolgen dringend erforderlich.

NHSC/GB 2005: Trastuzumab (Herceptin) for breast cancer – adjuvant early disease, http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2005reports/trastuzumab.pdf.

Rezente Assessments

Krebsmedikamente:

NHSC/National horizon scanning Center/GB 2005
<http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/cancer.htm>

Imatinib (Glivec) for acute lymphocytic leukaemia – adults and children

Mepact (L-MTP-PE) for osteosarcoma

SU11248 (Sutent) for refractory gastro-intestinal stromal tumours (GIST)

SU11248 (Sutent) for 1st and 2nd line metastatic renal cell carcinoma

Temsirolimus for renal cell carcinoma

Gemtuzumab (Mylotarg) for acute myeloid leukaemia

Docetaxel (taxotere) for head and neck cancer - neoadjuvant

Temsirolimus (CCI-779) for advanced metastatic breast cancer

PTK/ZK (Vatalanib) for advanced metastatic colorectal cancer

2004

aTL (Autologous tumour vaccine) for stage I-III renal cell carcinoma

Bortezomib for relapsed and refractory multiple myeloma

Docetaxel for advanced gastric cancer

Satraplatin for second-line treatment of hormone-refractory prostate cancer

Paclitaxel as adjuvant therapy in early stage breast cancer

Docetaxel as adjuvant therapy in early stage breast cancer

HTA-Projekte am ITA

Chronische Hepatitis C
in Österreich:
Entscheidungsanalytische
Modellierung

Polymorphismen Screening
– Begleitung von Leitlinien
Entwicklung

Impressum

Redaktion: Claudia Wild
Saskia Schlichting

Graphik: Manuela Kaitna

Eigentümer und Herausgeber:
ITA – Institut für Technikfolgen-
Abschätzung der Österreichischen
Akademie der Wissenschaften,
A-1030 Wien, Strohgassee 45/3
<http://www.oew.ac.at/ita>

Der HTA-Newsletter erscheint
10 x pro Jahr und ausschließlich
auf der ITA-homepage

ISSN: 1680-9602

Wir freuen uns über
Reaktionen und Hinweise
insbes. auf für Österreich re-
levante Themen!
Kommunikation an:
cwild@oew.ac.at

HAYES/USA 2004: Trastuzumab (Herceptin (R)) for breast cancer.

NCCHTA/GB 2002: The clinical effectiveness of trastuzumab for breast cancer: a systematic review, <http://www.ncchta.org/execsumm/summ613.htm>.

EMA 2000: Trastuzumab, <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Herceptin/177400de1.pdf>.

Mabthera®/Rituximab

Therapie bei fortgeschrittenem Non-Hodgkin-Lymphom

MabThera® ist zur Behandlung bösartiger CD20 positiver Lymphome bereits seit 1998 zugelassen. Maligne Lymphome sind bösartige Erkrankungen, die mit einer Vergrößerung von Lymphknoten, häufig aber auch mit Knochenmarksbefall einhergehen. Sie werden nach ihrem klinischen Verlauf in indolente und aggressive Formen eingeteilt. Großzellige Lymphome sind mit den derzeitigen Therapieformen heilbar. Die Angaben bezüglich der Heilungsraten schwanken je nach Selektion des Krankenguts zwischen 30 und 80 %. Indolente Lymphome zeichnen sich durch einen Spontanverlauf von mehreren Jahren aus. Bei Therapiebedürftigkeit zeigen sie zwar hohe Ansprechraten, aber andererseits rezidivieren sie auch noch nach Jahren, sodass bei kurzen Beobachtungsdauern der Wert einer Therapie nur schwer abschätzbar ist.

Mabthera® ist bei Patienten mit follikulärem B-Zell-Lymphom, als Therapie bei Rezidiven und auch bei unbehandelten follikulären NHL-Patienten Stadium III und IV in Kombination mit Chemotherapie zugelassen. Rituximab wird als Kombinationstherapie mit unterschiedlichen Chemotherapie-Regimen (CVP, FMP, CHOP) eingesetzt. Es erhöht die Remissionsraten und das krankheitsfreie Überleben, bisher nicht aber das Gesamtüberleben.

Die Ergebnisse in der Behandlung aggressiver Lymphome sind widersprüchlich: 2 Studien berichten von einem (kleinen) Unterschied 58 % & 76 % (vs. 48 % & 63 %) in den Ansprechraten auf die Kombinationstherapie mit Rituximab (vs.

nur Chemotherapie), 2 weitere finden keinen Unterschied. Eine Studie findet einen (kleinen) Unterschied im „Ereignis-freien“ Überleben (Fortschreiten der Krankheit), 2 Studien finden weder einen Unterschied bei dem „Ereignis-freien“ Überleben, noch beim Gesamtüberleben.

Mabthera® wird vielfältig und off-label (außerhalb der zugelassenen Indikationen) eingesetzt. Eine rezente (2005) evidenz-basierte Richtlinie empfiehlt Mabthera® aber ausschließlich bei Patienten mit follikulären NHL und CD20 positiven DLCL. Keine ausreichende Evidenz liegt für alle anderen Indikationen und Patientengruppen, auch nicht für chronische lymphozytische Leukämie, vor.

Da Mabthera® keine Immuntherapie im Sinne einer Steigerung des Immunsystems (häufiger Eindruck bei Laien!), sondern eine Immunsuppressionstherapie ist, sind die Patienten anfällig für Infektionserkrankungen. Dies muss v. a. bei einer längerfristigen (Erhaltungs-)Therapie, die über die Induktionstherapie (3-6 Zyklen) hinausgeht, bedacht werden.

Die Nebenwirkung Infektanfälligkeit wird auch beim zukünftigen Einsatz bei Rheumakranken (Menschen mit langer Lebenserwartung) bedeutsam sein. Kosten bei HNL 14.500.– Euro pro Zyklus/Patient.

Ontario Cancer Care/CA 2005: Evidence Based Cancer Guidelines Rituximab, <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc6-8s.pdf>.

BCBS/USA 2002: Rituximab for treatment of intermediate and aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas, http://www.bcbs.com/tec/vol17/17_03.html.

NHSC/GB 2002: Rituximab for aggressive B-cell lymphoma, http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2002reports/Rituximab.pdf.

NICE/GB 2003: Rituximab for aggressive B-cell lymphoma, <http://www.nice.org.uk/cat.asp?c=86763>.

NHSC/GB 2004: Rituximab for 1st line low-grade non-Hodgkin's lymphoma – horizon scanning review, http://www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2004reports/Rituximab.pdf.

EMA 1998: Rituximab, <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Mabthera/025998en1.pdf>.